

チオレドキシン創薬とレドックス制御薬

京都大学 ウイルス研究所

教授 淀井 淳司

ヒトチオレドキシン(thioredoxin; TRX)の研究は、私が70年代初頭研修医として京大医学部第一内科高月清助手[熊本大名誉教授]のもと行った成人T細胞白血病(ATL)の研究が出発点となっている。ATL発ガンでのIL-2レセプター鎖/Tac発現制御が話題となった80年代、Gallo研究室留学から帰った前田道之博士が樹立したATL-2 T細胞株が産生するサイトカイン様因子ADF(adult T cell derived factor)として報告し、cDNAクローニングによってTRXと同定された。

TRXは細胞内において種々の酸化ストレスによりその発現が誘導され、酸化還元(レドックス)を介して細胞内シグナル伝達を調節制御し、また細胞外においても細胞増殖・細胞保護作用を持っている。ADF/TRX発見当初、同時に精製された分子の部分ペプチド配列は、TRXファミリー分子であるマクロファージ遊走阻害因子(macrophage migration inhibitory factor; MIF)であり、当時キリンのSan Diego研究所で私の恩師石坂公成所長が研究展開中であったアレルギー制御分子(glycosylation inhibiting factor; GIF)と同一遺伝子産物であった。最近、MIFとTRXの発現が相反関係にあること、MIFとTRXが細胞内外で直接結合することが明らかになった。TRXが同じTRXファミリーの炎症性サイトカインMIFのインヒビターとして炎症応答を調節制御するという新たな枠組みでの炎症制御の世界に繋がったとも言える。

私達は作用機序として、TRX分子のCGPCモチーフに基づくレドックス制御により酸化ストレスを防ぐ抗炎症機構のみを考えていたが、これもフリーラディカルやストレス応答の概念に縛られた、単純過ぎる見方であったと言える。今後はMIFインヒビターとして或は細胞内TRXの標的分子群(TBP-2/VDUP1, Ref-1, ASK-1など)との分子間相互作用による制御機構を視野に入れての幅広い創薬戦略の再構築を目指している。

京都大学では組み替えTRXを用いてARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome)などの急性肺傷害に対する治療薬の医師指導型臨床試験を目指しているが、投与方法や標的疾患等の選択でより合理的な創薬事業へ接続すると共に、医学的基礎に基づくTRX関連の抗ストレス機能性食品の展開も高度高齢化社会が求める方向と考えている。

チオレドキシン創薬の歴史的経過をお話する事でアカデミズムの研究者が創薬に関わることの必要性や意義と共に、パラダイムと称する常識~流行に影響されて陥り易い種々の問題点を考えるCase Reportとなるようにしたい。

略 歴

淀井 淳司 略歴 抜粋他

略歴 [抄]

- 1971年 京都大学医学部卒業
- 1974年 ウイルス研究所大学院入学
- 1975年 京都大学医学部免疫研究施設助手
- 1977-80年 米国ジョンスホプキンス大学医学部 留学
- 1989年 京都大学ウイルス研究所予防治療部門
[生体応答学研究部門・感染防御] 教授
- 2001年 産業技術総合研究所ヒューマンストレスシグナル研究センター
副センター長 [兼任]
- 2002-04年 同センター併設石坂・淀井特別研究室 ユニット長 [兼任]
- 2003-08年 京都大学医学部附属探索医療センター プロジェクトリーダー [兼任]
- 2003年 レドックス・バイオサイエンス(株)取締役 [兼任]
- 2004年 International Redox Network (Stockholm, Sweden) President
- 2005年 International Redox Network (Kyoto, Japan) President
- 2005年 11月 24日 第42回ベルツ賞一等賞
「COPDの病態解析と治療法開発・治療評価への挑戦」
- 2006年 10月 12日 1st Daniel L. Gilbert Memorial Lecturer
Awarded for the discoveries and contributions to the field of redox
signaling as a scientist, mentor and teacher,
The Oxygen Club Of Greater Washington, D.C. (19th Annual Conference)
にて
- 2008年 8月 1日 The Oxygen Club of California,
Vice President for Scientific Planning